

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

• BLACK BORDERS

- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

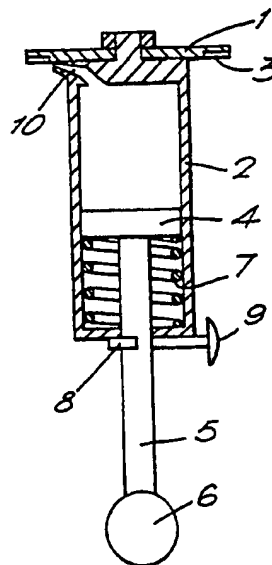
**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PCT
 WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
 Internationales Büro
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



(51) Internationale Patentklassifikation ⁵ : A61M 15/00, B05B 11/06, 11/00	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 93/12831 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 8. Juli 1993 (08.07.93)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP92/02867 (22) Internationales Anmeldedatum: 11. Dezember 1992 (11.12.92) (30) Prioritätsdaten: P 41 42 238.4 20. Dezember 1991 (20.12.91) DE (71) Anmelder (nur für AU CA GB IE NZ): BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH [DE/DE]; Postfach 200, D-6507 Ingelheim (DE). (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser AU CA GB IE NZ US): BOEHRINGER INGELHEIM KG [DE/DE]; Postfach 200, D-6507 Ingelheim (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : ZIERENBERG, Bernd [DE/DE]; Goethestraße 1, D-6530 Bingen (DE). HOCHRAINER, Dieter [AT/DE]; Hasengasse 8, D-6530 Bingen (DE).	(74) Gemeinsamer Vertreter: BOEHRINGER INGELHEIM KG; Postfach 200, D-6507 Ingelheim (DE). (81) Bestimmungsstaaten: AU, BR, CA, CS, FI, HU, JP, KR, NO, NZ, PL, RU, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>	

(54) Title: POWDER INHALER USING POWDER CARRIERS WITH REGULAR SURFACE MICROFEATURES
(54) Bezeichnung: PULVERINHALATOR MIT PULVERTRÄGER AUS REGELMÄSSIGEN MIKROSTRUKTUREN



(57) Abstract

The invention concerns an inhaler for medication in powder form, the inhaler having flat carriers (1) with regular surface microfeatures (3) between which the inhalation powder is incorporated.

(57) Zusammenfassung

In einem Inhalator für pulverförmige Medikamente werden flache Träger (1) verwendet, die regelmässige Mikrostrukturen (3) aufweisen, zwischen die das Inhalationspulver eingelagert ist.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
AU	Australien	GA	Gabon	MW	Malawi
BB	Barbados	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BE	Belgien	GN	Guinea	NO	Norwegen
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NZ	Neuseeland
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	PL	Polen
BJ	Benin	IE	Irland	PT	Portugal
BR	Brasilien	IT	Italien	RO	Rumänien
CA	Kanada	JP	Japan	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SD	Sudan
CG	Kongo	KR	Republik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KZ	Kasachstan	SK	Slowakische Republik
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	SU	Sowjet Union
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TD	Tschad
CZ	Tschechische Republik	MC	Monaco	TG	Togo
DE	Deutschland	MG	Madagaskar	UA	Ukraine
DK	Dänemark	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
ES	Spanien	MN	Mongolei	VN	Vietnam
FI	Finnland				

Pulverinhalator mit Pulverträger aus regelmäßigen Mikrostrukturen

Die Erfindung betrifft Pulverinhalatoren, in denen das für die Inhalation verwendete Pulver auf Trägern mit bestimmten regelmäßigen Mikrostrukturen bereitgestellt wird.

Unter den zahlreichen Gerätetypen für die Pulverinhalation, die bereits beschrieben wurden, finden sich auch solche mit bandförmigen Trägern (WO 90/13328). Solche Träger können sehr verschiedene Oberflächenstrukturen, z.B. in Kunststoffolie eingeprägte kegelförmige Vertiefungen zur Aufnahme des Pulvers, aufweisen oder beispielsweise aus gewebtem oder nichtgewebtem (vliesartigem) Fasermaterial bestehen, bei dem das Pulver zwischen die Fasern oder in Lücken des Gewebes eingelagert ist.

Wie nun gefunden wurde, sind auf der Trägerfläche regelmäßig angeordnete Mikrostrukturen für die Speicherung und Ausbringung des Inhalationspulvers besonders günstig.

Die Mikrostrukturen sind einzelne Erhebungen auf dem ebenen, band- oder platten- bzw. scheibenförmigen Träger. Die Mikrostrukturen können die verschiedenartigsten Formen haben, z.B. zylindrisch, noppenartig, prismatisch, kegel- bzw. kegelstumpfförmig, streifen- bzw. rippenförmig oder pyramiden- bzw. pyramidenstumpfförmig sein. Die auf den Träger gerichtete Achse ist bevorzugt senkrecht auf diesen ausgerichtet, kann mit ihm aber auch einen Winkel $< 90^\circ$ bilden. Der Querschnitt der

Mikrostrukturen kann entsprechend dem oben Gesagten gleichbleibend sein, kann sich aber auch mit zunehmendem Abstand von dem Träger in Form und Fläche ändern. Der Querschnitt hat bevorzugt Kreis- oder Ellipsenform oder stellt ein regelmäßiges Vieleck dar. Er kann aber auch eine unregelmäßige Form haben, etwa ein unregelmäßiges Vieleck oder eine Kombination von runden und eckigen Formen darstellen, Y- oder kreuzförmig oder linsenförmig sein.

Die Höhe der Mikrostrukturen kann zwischen etwa 10 und 500 μm liegen, bevorzugt ist der Bereich von 50 bis 200 μm . Der Durchmesser bzw. die entsprechenden Seitenabstände bei nicht-kreisförmigem Querschnitt beträgt zwischen etwa 10 und 500 μm , bevorzugt 30 bis 100 μm .

Für den Abstand zwischen den Mikrostrukturen haben sich etwa 10 bis 500 μm , vor allem etwa 30 bis 100 μm als günstig erwiesen.

Die Oberflächen sind in der Regel sehr glatt (optisch spiegelnd) und die Rauhtiefe beträgt ca. 50 nm. Möglich ist für den vorgesehenen Zweck jedoch auch eine deutlich größere Rauigkeit. Beispielsweise liegt bei Mikrostrukturen, die mit Hilfe von Ätzverfahren hergestellt werden, die Rauhtiefe in der Größenordnung von 10 μm .

Die Porosität ist das Verhältnis von freiem Volumen zwischen den Mikrostrukturen zum gesamten Raum, der mit Mikrostrukturen ausgefüllt ist. Im Falle von prismatischen oder zylindrischen Strukturen ist dies gleich dem Verhältnis der nicht von Mikrostrukturen bedeckten Fläche zur Gesamtfläche.

Die Porosität kann durch die Auswahl der Formen, Größen und Abstände der Mikrostrukturen in weiten Grenzen eingestellt werden, z.B. im Bereich von 10 bis 98%. Typische Werte liegen im Bereich von 50 bis 80 %. Die Wahl des Wertes hängt auch von der Art und Dosisgröße des verwendeten Arzneistoffs ab. In der Regel ist bei besonders kleinen Dosen ein Träger zu bevorzugen, der eine höhere Dichte der Mikrostrukturen, d.h. eine geringere Porosität aufweist.

Die erfindungsgemäß verwendeten Träger werden bevorzugt in Spritzgußtechnik hergestellt. Dementsprechend werden in der Regel Materialien verwendet, die in dieser Technik verarbeitet werden können, etwa Polymethacrylat, Polyamid, Polyoximethylen.

Die Beladung der Mikrostrukturen mit Pulver kann z.B. so erfolgen, daß Pulver auf die Mikrostrukturen aufgetragen wird und mit einer Rakel sowohl das Pulver in die Mikrostrukturen eingedrückt als auch der Überschuß abgestreift wird. Eine andere Möglichkeit besteht darin, das Pulver mit einem Pinsel oder einer Bürste in die Mikrostrukturen einzustreichen. Besonders bewährt hat sich, die Mikrostrukturen in das Pulver zu drücken, so daß das Pulver in die Zwischenräume eindringt und eine dann an der Oberfläche anhaftende, leicht verfestigte Schicht mit einer Klinge abgetragen wird. Die Haftung des Pulvers zwischen den Mikrostrukturen ist so gut, daß das Pulver selbst bei Beschleunigungskräften von einigen zehntausend Meter/Sekunde² (= einige tausend g) nicht aus den Mikrostrukturen herausgeschleudert wird.

Die Beladung pro Flächeneinheit ergibt sich im wesentlichen aus der Porosität, der Höhe der

Mikrostrukturen und der Dichte des aufgetragenen Pulvers. Bei einem üblichen Broncholytikum wie Fenoterol ist die Dichte ca. 600 kg/m^3 . Die Beladung beträgt etwa $0,3$ bis 10 mg/cm^2 , typische Werte liegen zwischen 4 und 6 mg/cm^2 .

Die Dosierung ergibt sich aus der Beladung und der abgeblasenen Fläche, wobei die abgeblasene Fläche zwischen etwa 4 und 50 mm^2 liegen kann. Daraus ergeben sich Dosierungen zwischen etwa $0,012$ und 5 mg . Typische Werte liegen zwischen $0,05$ und $0,5 \text{ mg}$. Bei anderen Gestaltungen der Inhalationsgeräte können auch erheblich größere Flächen abgeblasen werden, jedoch ist es im allgemeinen nicht zweckmäßig, wesentlich mehr als 100 mm^2 pro Einzeldosis zu verwenden.

Es gibt Träger mit strukturierter Oberfläche für pulverförmige Arzneistoffe, bei denen die Strukturen aus kleinen Vertiefungen (Mulden) bestehen (z.B. gemäß EP-A-0455 463). Die Vertiefungen werden mit dem Arzneistoff gefüllt. Die Vertiefungen sind durch Stege, die die Wände der Vertiefungen bilden, getrennt. Demgegenüber ist der Raum, in dem sich erfindungsgemäß bei dieser Anmeldung die säulenförmigen Mikrostrukturen befinden, zusammenhängend. Dies hat zur Folge, daß sich beim Ausblasen des Pulvers aus diesen Mikrostrukturen eine Angriffsfläche für den Luftstrom bildet. Daraus resultiert, daß

- (I) das Pulver fast ohne Rückstand aus den säulenförmigen Mikrostrukturen ausgeblasen werden kann (dagegen verbleibt z.B. bei muldenförmigen Strukturen von $45 \text{ }\mu\text{m}$ Tiefe ein Rückstand von 65% des Medikamentes in den Mulden) und

- (II) andererseits die Dispergierung wesentlich besser ist als bei Oberflächen, die mit Mulden strukturiert sind. So wurde bei der Verwendung von mikronisiertem Fenoterol mit einem Luftstoß von 5 cm^3 und 1 bar Überdruck ein lungengängiger Anteil in dem erzeugten Aerosol (Teilchengröße $< 6 \mu\text{m}$) von $> 50 \%$ erreicht, während der lungengängige Anteil bei einem Aerosol aus mit Mulden strukturierten Oberflächen nur bei 5 bis 15 % liegt.

Der nicht-lungengängige Anteil eines Aerosols wird überwiegend auf den Wänden des Mund- und Rachenraumes deponiert und dort resorbiert oder abgeschluckt. Der gegenüber anderen Pulververneblern erheblich größere inhalierfähige Anteil ist besonders vorteilhaft für Medikamente mit systemischen Nebenwirkungen. Diese sind bei gleicher therapeutischer Dosis umso geringer, je weniger außerhalb des Zielorgans in den Körper gelangt.

Bandförmige Träger gemäß der Erfindung können in Inhalationsgeräten verwendet werden, wie sie aus dem Stand der Technik, z.B. aus der oben erwähnten Anmeldung WO 90/13328 bekannt sind. Dabei können die neuen Pulverträger auch in an sich bekannter Weise kaschiert sein, beispielsweise mit einer Aluminiumfolie, die erst unmittelbar vor der Anwendung entfernt wird.

Als besonders praxistauglich haben sich weitgehend starre bzw. steife Träger in Form länglicher Streifen oder vor allem in Form von Kreisscheiben erwiesen.

Solche Träger lassen sich mit der sog. LIGA-Technologie herstellen [E.W. Becker, W. Ehrenfeld, P. Hagemann,

A. Maner, D. Münchmeyer: Herstellung von Mikrostrukturen mit großem Aspektverhältnis und großer Strukturhöhe durch Röntgentiefenlithografie mit Synchrotronstrahlung, Galvanoformung und Kunststoffabformung (LIGA-Verfahren), Microelectronic Engineering 4 (1986), 35-56]. Bei diesem Verfahren wird zunächst eine Maske mit der gewünschten Struktur, die für Synchrotronstrahlung undurchlässig ist, hergestellt. Durch diese Maske wird ein auf Synchrotronstrahlung empfindlicher Resist bestrahlt. Im folgenden Entwicklungsschritt werden die bestrahlten Teile aus dem Resist herausgelöst und in der anschließenden Galvanoformung mit Metall ausgefüllt. Dann wird der verbleibende Resist aus der Metallstruktur herausgelöst. Diese Metallstruktur wird schließlich als Form eines speziellen Spritzgußverfahrens verwendet.

Es werden auch gute Ergebnisse mit Mikrostrukturen erzielt, die in konventioneller Spritzgußtechnik hergestellt sind. Bevorzugt sind dabei mit Rippen oder kalottenförmigen (noppenartigen) Erhebungen versehene Platten oder Bänder. Die Form für den Spritzguß kann in diesen Fällen durch Ätzen eines Stahlwerkzeugs hergestellt werden, wobei das Muster der Strukturen durch Projektion eines entsprechenden Musters auf einen Fotoresist vorgegeben wird.

Neben den geometrischen Eigenschaften der Mikrostrukturen spielen auch chemisch-physikalische Materialeigenschaften im Rahmen der Erfindung eine Rolle. Bei dem Wirkstoff Fenoterolhydrobromid z.B. hat sich ein Polypropylen (Novolen^R) als besonders günstig für die Adhäsion erwiesen. Jedoch können allgemein Kunststoffe der verschiedensten Art verwendet

werden, etwa Polyamide (z.B. Vestamid^R, Zytel^R), Polycarbonate (z.B. Makrolon^R), Acrylnitril/Butadien/Styrol-Polymer (Terluran^R). Gewünschtenfalls kann der Fachmann die für seinen Zweck geeignetsten Mikrostrukturen und Materialeigenschaften durch einfache Versuche ermitteln, etwa wenn es darum geht, eine besonders gute Haftung des Pulvers am Träger zu erreichen oder umgekehrt die Freisetzung zu erleichtern.

Ein Pulverinhalator, in dem Kreisscheiben als Träger verwendet werden, ist in Fig. 1 dargestellt. Die Fig. 2 bis 2b zeigen dazu passende Träger. In den Fig. 3a bis 3f sind Beispiele für die erfindungsgemäßen Mikrostrukturen dargestellt.

In der schematischen Darstellung eines erfindungsgemäßen Inhalators in Fig. 1 befindet sich die Trägerscheibe 1 drehbar gelagert auf dem zylindrischen Pumpenkörper 2. Die Mikrostrukturen 3 sind auf der Unterseite der Trägerscheibe ringförmig angeordnet. Die Pumpe besitzt einen Kolben 4 mit einer nach außen geführten Zugstange 5, die in einem Knopf 6 endet. Mittels der Zugstange kann der Kolben gegen den Druck einer Spiralfeder 7 nach unten gezogen und mit einem Schieber 8 im gespannten Zustand fixiert werden. Um das Gerät zur Inhalation zu benutzen, wird der Schieber 8 durch Betätigen des Druckknopfs 9 gelöst, so daß die Feder 7 den Kolben 4 nach oben drückt. Dadurch wird ein Luftstoß erzeugt, der durch die Düse 10 auf das zwischen den Mikrostrukturen eingelagerte Pulver gelenkt wird. Sind die Mikrostrukturen rippenförmig, so sind die Rippen vorzugsweise in Richtung des Luftstroms ausgerichtet.

Die vorstehend beschriebene Vorrichtung zur Freisetzung einer Wirkstoffdosis wird zweckmäßig in ein Gehäuse eingebaut, das mit einem Mundrohr und einem Lufteinlaß versehen ist. Der Luftstrom wird beim Einatmen durch das Mundrohr so geführt, daß die freigesetzte Pulvermenge mit der Atemluft vermischt wird.

Für die Ausgestaltung des Inhalators bestehen zahlreiche Möglichkeiten. Beispielsweise kann zur verbesserten Koordination der Pulverfreisetzung mit dem Einatmen ein Mechanismus eingebaut werden, mit dessen Hilfe durch den Atemzug die Sperre gelöst wird, welche die Feder 7 im gespannten Zustand hält.

Es ist auch möglich, das Inhalationspulver zunächst in ein größeres Gefäß mit Mundrohr und Lufteinlaß (z.B. gemäß dem deutschen Gebrauchsmuster G 8908273 oder gemäß EP-A 79103369) zu blasen und dann durch dieses Gerät zu inhalieren. Auf diese Weise können Freisetzung des Inhalationspulvers und Inhalationsvorgang zeitlich

noch stärker voneinander getrennt werden.

Die Anordnung von Sektoren mit Wirkstoff auf einer Trägerscheibe ist Fig. 2 zu entnehmen. Die einzelnen Sektoren, von denen jeder eine Wirkstoffdosis enthält, sind in diesem Fall durch Zwischenwände voneinander abgegrenzt. Ein (hier nicht dargestellter) Mechanismus bewirkt, daß die Scheibe bei jeder Betätigung des Geräts um einen Sektor weitergedreht wird. Die in Fig. 2 erkennbaren Sektoren (Felder) weisen erfindungsgemäße Mikrostrukturen auf (nicht eingezeichnet). Fig. 2a zeigt (vergrößert) eines der Felder, bei dem die Mikrostruktur aus radialen Rippen (von beispielsweise 100 µm Höhe) gebildet wird. Fig. 2b zeigt - ebenfalls vergrößert - die Anordnung von Noppen auf einem solchen Feld. Auch hier vergrößert sich der Abstand der Noppen in einem Ring voneinander nach außen hin entsprechend dem größeren Umfang des Ringes, wobei der Abstand von Ring zu Ring im allgemeinen konstant ist. Die Felder mit jeweils einer Wirkstoffdosis sind durch Zwischenwände 11 voneinander getrennt.

Statt durch Zwischenwände können die einzelnen Pulverdosen auch durch nichtgefüllte Flächen voneinander getrennt sein oder durch eine Maske geführt werden, die jeweils nur eine solche Fläche dem Luftstoß aus der Düse 10 aussetzt, die mit genau einer Pulverdosis beladen ist. Eine bevorzugte Ausführungsform dieser Art enthält die Trägerscheibe in einer Kassette, so daß alle anderen Sektoren gegen Berührung geschützt sind. Der Ausschnitt, in dem bei der Benutzung die Pulverdosis freigelegt werden soll, kann auch durch einen Verschluschieber oder eine entsprechende Vorrichtung derart verschlossen sein, daß

die Öffnung erst beim Einlegen der Trägerscheibe in den Inhalator freigegeben wird.

Es hat sich gezeigt, daß auch ein gleichmäßig beladener Träger benutzt werden kann, von dem nur ein Teil des Medikaments abgeblasen wird, weil die von einem solchen Träger abgeblasene Dosis eine gute Konstanz zeigt.

Die Drehung der Trägerscheibe um einen Sektor kann z.B. mit dem Spannen der Feder 7 so gekoppelt sein, daß bei jedem Spannen die Trägerscheibe um einen Sektor weitergedreht wird. Die Trägerscheibe kann mit Einrichtungen versehen sein, die bewirken, daß die Sektoren jeweils in der richtigen Position zur Düse stehen, etwa durch Kerben in entsprechenden Abständen und einrastende gefederte Elemente.

Patentansprüche

1. Pulverinhalator zur Inhalation von therapeutisch wirksamen Pulvern von der Oberfläche von flachen Trägern, dadurch gekennzeichnet, daß der Inhalator mit einer Vorrichtung zur Erzeugung eines Luftstoßes versehen ist, mit dessen Hilfe jeweils eine Dosis des Pulvers zwischen den regelmäßig angeordneten Mikrostrukturen eines Trägers herausgeblasen und in ein Aerosol überführt wird, das unmittelbar oder nach Speicherung in einem zwischengeschalteten Gefäß der Atemluft des Patienten zugemischt wird.
2. Träger für Inhalationspulver, dadurch gekennzeichnet, daß er auf einer band- oder platten- bzw. scheibenförmigen ebenen Fläche regelmäßig angeordnete Mikrostrukturen aufweist, zwischen die das Inhalationspulver eingelagert ist.
3. Träger nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Mikrostrukturen einen kreisförmigen, elliptischen, vieleckigen, Y- oder kreuzförmigen oder einen aus solchen Formen kombinierten Querschnitt haben.
4. Träger nach Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß die auf die Trägerebene gerichtete Achse der Mikrostrukturen auf dieser senkrecht stehen oder auch mit ihr einen Winkel $< 90^\circ$ bilden.
5. Träger nach Anspruch 2, 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Mikrostrukturen zylindrisch, noppenartig, prismatisch, kegel-

bzw. kegelstumpfförmig, streifen- bzw. rippenförmig oder pyramiden- bzw. pyramidenstumpfförmig sind.

6. Träger nach Anspruch 2, 3, 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Höhe der Mikrostrukturen zwischen etwa 10 und 500 μm , vorzugsweise zwischen 50 und 200 μm beträgt.
7. Träger nach Anspruch 2, 3, 4, 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Durchmesser bzw. die entsprechenden Abmessungen bei nichtkreisförmigem Querschnitt zwischen etwa 10 und 500 μm , vorzugsweise zwischen 30 und 100 μm betragen.
8. Träger nach Anspruch 2, 3, 4, 5, 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß der Abstand zwischen den Mikrostrukturen etwa 10 und 500 μm , vorzugsweise zwischen 30 und 100 μm beträgt.
9. Träger nach Anspruch 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Porosität 10 bis 98 %, vorzugsweise 50 bis 80 % beträgt.
10. Träger nach Anspruch 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, daß er aus biegsamem oder starrem, band-, scheiben- oder plattenförmigem Material besteht.
11. Träger nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß er die Form einer starren bzw. steifen Kreisscheibe aufweist, auf der die einzelnen Dosen des Inhalationspulvers in Sektoren angeordnet sind, wobei die einzelnen Sektoren gewünschtenfalls durch Zwischenwände voneinander getrennt sind.

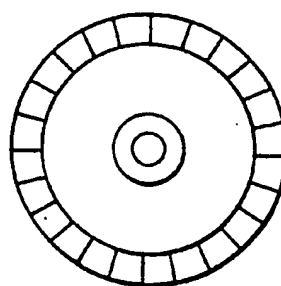
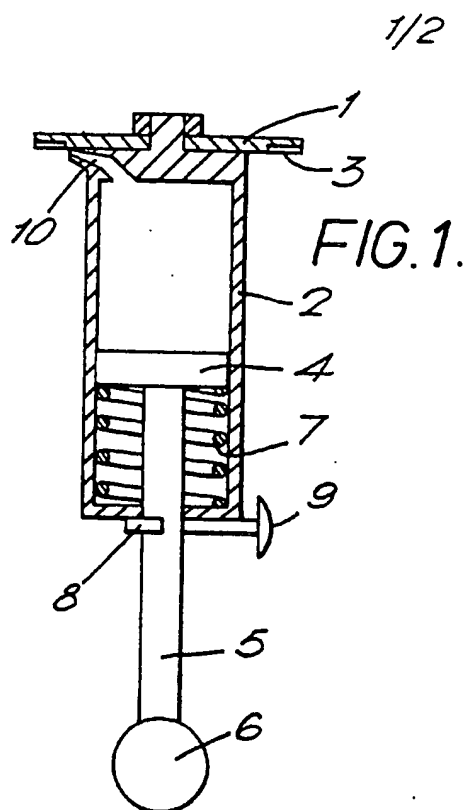


FIG. 2.

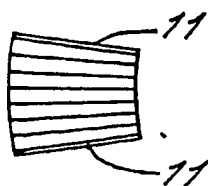


FIG. 2a.

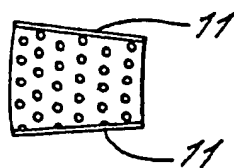
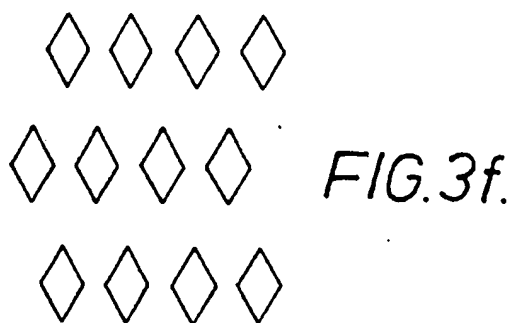
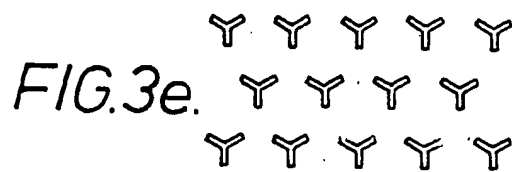
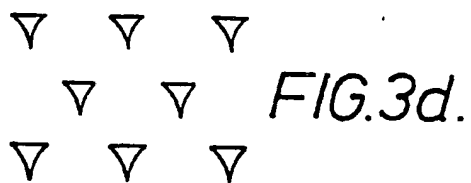
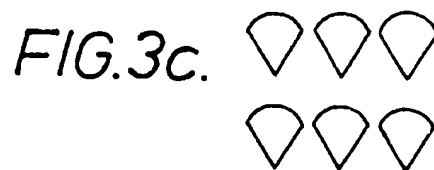
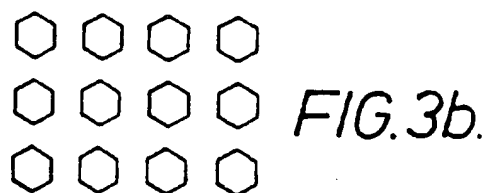
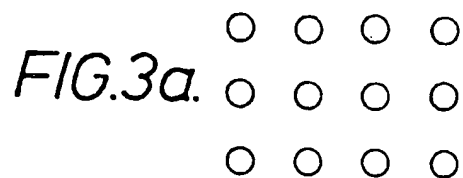


FIG. 2b.

2/2



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 92/02867

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁵ A61M15/00; B05B11/06; B05B11/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁵ A61M; B05B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO,A,9 013 328 (RIKER LABORATORIES) 15 November 1990 cited in the application see page 3, line 32 - page 4, line 39 see page 7, line 1 - page 8, line 12 see page 12, line 8 - line 15 see page 12, line 26 - line 28 see page 15, line 1 - line 11	1-10
P,X	WO,A,9 200 115 (BOEHRINGER INGELHEIM) 9 January 1992 see page 3, line 1 - line 21 see page 10, line 2 - page 11, line 1 see figure 3	1,2
	--- -/--	

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 February 1993 (18.02.93)

Date of mailing of the international search report

4 March 1993 (04.03.93)

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 92/02867

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US,A,3 856 185 (RICCIO) 24 December 1974 see column 4, line 31 - line 46 see figure 2	1
A	DE,A,4 015 367 (PFEIFFER GMBH) 14 November 1991 see column 1, line 3 - line 14 see column 1, line 42 - line 55 see column 2, line 7 - line 30 see column 8, line 31 - line 35	1

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

EP 9202867
SA 67638

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 18/02/93

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9013328	15-11-90	AU-A- 5539590	29-11-90
		AU-A- 5558890	29-11-90
		EP-A- 0470154	12-02-92
		EP-A- 0472598	04-03-92
		WO-A- 9013327	15-11-90
		JP-T- 4504671	20-08-92

WO-A-9200115	09-01-92	DE-A- 4020571	02-01-92
		DE-A- 4102793	06-08-92
		AU-A- 8063891	23-01-92

US-A-3856185	24-12-74	AU-A- 7671074	24-06-76
		BE-A- 823884	27-06-75
		CA-A- 1010425	17-05-77
		CH-A- 588392	31-05-77
		DE-A, C 2461376	10-07-75
		FR-A, B 2256085	25-07-75
		GB-A- 1488920	19-10-77
		JP-A- 50096908	01-08-75
		NL-A- 7416073	30-06-75
		SE-B- 407752	23-04-79
		SE-A- 7415242	27-06-75

DE-A-4015367	14-11-91	AU-A- 7757791	10-12-91
		WO-A- 9117784	28-11-91

EPO FORM P-679

For more details about this annex : see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 92/02867

I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) ⁶		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
Int.Kl. 5 A61M15/00; B05B11/06; B05B11/00		
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE		
Recherchierte Mindestprüfstoff ⁷		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int.Kl. 5	A61M ; B05B	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸		
III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN ⁹		
Art. ¹⁰	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³
X	WO,A,9 013 328 (RIKER LABORATORIES) 15. November 1990 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 3, Zeile 32 - Seite 4, Zeile 39 siehe Seite 7, Zeile 1 - Seite 8, Zeile 12 siehe Seite 12, Zeile 8 - Zeile 15 siehe Seite 12, Zeile 26 - Zeile 28 siehe Seite 15, Zeile 1 - Zeile 11 ---	1-10
P,X	WO,A,9 200 115 (BOEHRINGER INGELHEIM) 9. Januar 1992 siehe Seite 3, Zeile 1 - Zeile 21 siehe Seite 10, Zeile 2 - Seite 11, Zeile 1 siehe Abbildung 3 --- -/--	1,2
<p>¹⁰ Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Pri. Anspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
IV. BESCHEINIGUNG		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
18. FEBRUAR 1993		04. 03. 93
Internationale Recherchenbehörde		Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten
EUROPAISCHES PATENTAMT		SCHÖENLEBEN J.

III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)

Art °	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US,A,3 856 185 (RICCIO) 24. Dezember 1974 siehe Spalte 4, Zeile 31 - Zeile 46 siehe Abbildung 2 ---	1
A	DE,A,4 015 367 (PFEIFFER GMBH) 14. November 1991 siehe Spalte 1, Zeile 3 - Zeile 14 siehe Spalte 1, Zeile 42 - Zeile 55 siehe Spalte 2, Zeile 7 - Zeile 30 siehe Spalte 8, Zeile 31 - Zeile 35 -----	1